(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992793 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.26

(22) Дата подачи заявки
2018.05.31

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНКИНАЗ

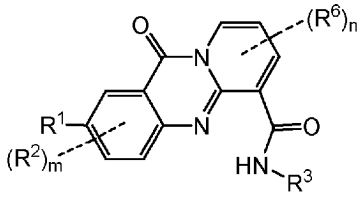
(31) **P201730759**
(32) **2017.06.01**
(33) **ES**
(86) **PCT/ES2018/070396**
(87) **WO 2018/220252 2018.12.06**

(71) Заявитель:
ОНКОСТЕЛЛАЕ, С.Л. (ES)

(72) Изобретатель:
Курц Гвидо, Камачо Гомес Хуан (ES)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым 11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамидным производным в качестве эффективных ингибиторов протеинкиназы, к содержащим их фармацевтическим композициям и к применению указанных соединений в получении лекарственного средства для лечения заболеваний или патологических состояний, которые можно улучшить ингибированием протеинкиназы.



(I)

201992793 A1

201992793 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–560118EA/019

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНКИНАЗ

Область техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к новым подходящим образом замещенным 11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамидным производным в качестве эффективных ингибиторов, по меньшей мере, одной протеинкиназы, в частности киназы, выбранной из группы, состоящей из АМФК–родственной киназы ARK5 и Янус–киназы JAK3 и Янус–киназы TYK2.

Другие цели настоящего изобретения заключаются в обеспечении способа получения данных соединений; фармацевтических композиций, содержащих эффективное количество данных соединений; применении соединений для получения лекарственного средства для лечения патологических состояний или заболеваний, которые можно улучшить ингибированием, по меньшей мере, одной киназы, выбранной из ARK5, JAK3 и TYK2, таких как аутоиммунные заболевания, включая псориаз, атопический дерматит, ревматоидный артрит, множественный склероз, гнездную алопецию, волчанку, воспалительные заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, рак, такой как рак крови, рак желудка, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак печени, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, и другие солидные опухоли, и другие заболевания, такие как астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), отторжение трансплантата, гематологическое заболевание, увеит, сухость глаз и аллергический конъюнктивит, среди других.

Уровень техники

Протеинкиназы представляют собой ферменты, которые играют ключевые регуляторные роли практически в каждом аспекте клеточной биологии. Данные ферменты участвуют в блоках передачи сигнала, которые регулируют апоптоз, прогрессию клеточного цикла, цитоскелетную перестройку, дифференциацию, развитие, иммунный ответ, функционирование нервной системы и транскрипцию. Протеинкиназы представляют собой привлекательные мишени для лекарственных средств, поскольку их дисрегуляция возникает при разнообразных болезнях, включая рак, диабет, аутоиммунные, сердечно-сосудистые, воспалительные и нервные расстройства. (Roskoski, R., Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of their drug–enzyme complexes, Pharmacological Research 103 (2016) 26–48).

АМФ–активируемая протеинкиназа (АМФК) представляет собой протеинкиназу, которая, как было установлено, является главным измерителем и регулятором энергетического гомеостаза. Ее активность регулируется повышенным внутриклеточным отношением АМФ:АТФ в клетках при метаболическом стрессе (гипоксия, тепловой шок и ишемия).

Недавно обнаружено двенадцать АМФК–родственных киназ (ARK) и показано, что они обладают большой гомологией по последовательности с каталитическим доменом

АМФК. Одна из данных ARK представляет собой ARK5 (также известную как NUAK1: новое (nua) семейство киназ (Sun, X et al, The regulation and function of the NUAK family, Journal of Molecular Endocrinology (2013) 51, R15–R22)), которая может играть роль в регуляции опухолевой пролиферации и выживаемости посредством метаболических изменений. ARK5 сверхэкспрессируется в злокачественных опухолях, таких как рак молочной железы, колоректальная карцинома и гепатоцеллюлярная карцинома; пациенты с сверхэкспрессией ARK5 часто имеют плохие прогнозы. (Xu, T et al, ARK5 promotes doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma via epithelial–mesenchymal transition, Cancer Letters (2016), doi: 10.1016/j.canlet,2016,04,026 и ссылки в ней).

В частности, есть исследования, показывающие, что ARK5 представляет собой независимый прогностический фактор для общей выживаемости пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (HCC). Высокая экспрессия ARK5 в опухоли сильно коррелирует с размером опухоли, гистологической дифференцировкой и стадией по системе классификации злокачественных опухолей (TNM). Данные результаты свидетельствуют о том, что ARK5 можно применять в качестве нового биомаркера и потенциальной терапевтической мишени для HCC. (Cui, J et al, Overexpression of ARK5 is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma, Tumor Biol. 2013, DOI 10.1007/s13277-013-0735-x).

Было обнаружено, что ARK5 особенно требуется для жизнеспособности клеток, сверхэкспрессирующих MYC, онкобелок, который делает вклад в возникновение многих опухолей человека (Liu et al, Deregulated MYC expression induces dependence upon AMPK–related kinase 5, Nature 2012, 483, 608). Функционирование MYC тесно связано с уровнями MYC, следовательно, ингибирование ARK5обеспечивает терапевтическую стратегию для устранения опухолевых клеток, которые экспрессируют дезрегулированный MYC (Li et al, MYC–mediated synthetic lethality for treating tumors, Current Cancer Drug Targets 2015, 15, 99-115).

В настоящее время известно, что янус–киназы (JAK) представляют собой семейство внутриклеточных нерецепторных тирозинкиназ, которые являются важными сигнальными преобразователями многих цитокинов, факторов роста и интерферона. В последние годы было обнаружено, что наблюдается значительное усиление экспрессии JAK в раковых клетках и клетках, трансфецированных онкогенами. Также было описано, что экспрессия JAK имеет тесную связь с воспалением и аутоиммунными заболеваниями и иммунным отторжением трансплантатов (Aggarwal, B B et al, Signal Transducer and Activator of TranscriptioN-3, Inflammation, and Cancer How Intimate Is the Relationship? Ann. N.Y. Acad. Sci. 1171: 59–76 (2009) и ссылки в ней).

JAK представляют собой семейство нерецепторных тирозинкиназ, которые представляют собой относительно большие молекулы. Существует четыре члена семейства JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. JAK1, JAK2 и TYK2 присутствуют в различных тканях и клетках, тогда как JAK3 присутствует только в спинном мозге и лимфатической системе. JAK передают внеклеточные стимулы посредством сигналов,

которые генерируются релевантными рецепторами. Рецепторы и/или JAK селективно активируют передачу сигнала и белки, являющиеся преобразователями сигнала и активаторами транскрипции (STAT) различными сайтами фосфорилирования. (Jiang JJJ et al, Advances in the Inhibitors of Janus Kinase, Med Chem, 2014, 4: 540–548 и ссылки в ней).

Селективное ингибирование JAK киназ в JAK семействе является требуемой целью для исследователей для того, чтобы максимизировать эффективность, в то же время, сводя до минимума нежелательные побочные эффекты, и понять роль при заболевании отдельных изоформ JAK и обеспечить наиболее эффективную терапию для каждого показания. Определение роли каждой киназы становится возможным с помощью селективных низкомолекулярных ингибиторов, но они должны быть селективными в пределах кинома, а также семейства JAK. Эта проблема не является тривиальной. Гомология между JAK–киназами высока, а сходство в их сайтах связывания АТФ значительно. Несмотря на эти огромные препятствия, недавний прогресс в этой области был впечатляющим. В настоящее время существуют селективные ингибиторы для каждого из членов семейства JAK, и ожидается, что некоторые из них поступят в клинику в ближайшем будущем (B.W. Dymock et al, Selective JAK inhibitors, Future Med Chem 2014, 6, 1439).

В специфическом случае JAK3, она представляет собой ключевую клеточную сигнальную молекулу в иммунном ответе, которая специфически распределена в лимфатической системе; в которой интерлейкин–2 (IL2) может активировать JAK3 в пределах очень короткого периода времени. После периода передачи сигнала, JAK3 может дефосфорилироваться и становится неактивной, так что тушение генерирования сигналов облегчает следующий раунд передачи сигнала, являющегося стимулом. Таким образом, ингибирование JAK3 активности будет предотвращать побочные эффекты, вызываемые повреждением других тканей. (Jiang JJJ et al, Advances in the Inhibitors of Janus kinase, Med Chem, 2014, 4: 540–548 и ссылки в нем).

В настоящее время разработано несколько ингибиторов JAK, являющихся небольшими молекулами, с многообещающими результатами. Один из них, тофацитиниб, представляет собой эффективный ингибитор JAK3 и JAK1 с некоторой активность относительно JAK2. Он был одобрен в нескольких странах для лечения ревматоидного артрита (RA), и находится на продвинутой клинической фазе для лечения пациентов с умеренным–тяжелым псориазом. (Ghoreschi, K et al, Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases, Experimental Dermatology, 2014, 23, 7–11) у (Chiricozzi A et al, Tofacitinib for the treatment of moderate–to–severe psoriasis, Expert Rev. Clin. Immunol. Early online, 1–13 (2015)).

Тофацитиниб также исследуют для лечения болезни Крона, воспалительного заболевания тонкой и толстой кишки, характеризующегося чередующимися периодами рецидива и ремиссии, у пациентов с умеренным–тяжелым заболеванием, хотя не было никаких существенных различий в проценте пациентов с заболеваниями от средней до тяжелой степени, которые достигали клинических ответов после 4 недельного введения

тофацитиниба или плацебо. Следовательно, необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, эффективен ли тофацитиниб для лечения болезни Крона. (Sandborn, W et al, *A Phase 2 Study of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Patients with Crohn's* Disease, Current, Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Sep;12(9):1485–93).

Другие ингибиторы JAK находятся в клинической фазе для лечения псориаза и PA, среди других заболеваний. Один из них представляет собой ASP015K (пефицитиниб), селективный ингибитор JAK3, который проходит исследования для лечения псориаза от умеренной до тяжелой степени. (Armstrong AW, JAK Inhibitors: Treatment Efficacy and Safety Profile in Patients with Psoriasis, Journal of Immunology Research, Volume 2014, Article ID 283617, 7 pages). Кроме того, другие селективные ингибиторы JAK3, такие как VX–509 (децернотиниб), являются известными. Среди них VX–509 находится на клинической фазе для лечения PA, и R348 находится на клинической фазе для лечения красной волчанки. (Ghoreschi, K et al, Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases, Experimental Dermatology, Experimental Dermatology, 2014, 23, 7–11) y (Chiricozzi A et al, Tofacitinib for the treatment of moderate–to–severe psoriasis, Expert Rev. Clin. Immunol. Early online, 1–13 (2015)).

TD–1473 представляет собой другой эффективный ингибитор JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 по доменам человеческой JAK киназы, который считают новым пан–JAK ингибитором, разработанным для ингибирования JAK в желудочно-кишечном тракте (GI) при пероральном дозировании. Соединение продемонстрировало приемлемый профиль безопасности и переносимости в первоначальном клиническом испытании на здоровых добровольцах, так что запланировано исследование фазы 1b на пациентах для разработки лечения язвенного колита и других воспалительных заболеваний кишечника. (Beattie D et al, TD–1473, a novel, potent, and orally administered, GI–targeted, pan–Janus kinase (JAK) inhibitor, Theravance Biopharma, South San Francisco, Poster presentations: Basic science (2016)).

Что касается воспалительного заболевания кишечника (IBD), которое считают хроническим и приводящим к инвалидности, оно включает две основные формы кишечного воспаления: язвенный колит и болезнь Крона, имеются клинические доказательства эффективности тофацитиниба для язвенного колита (ЯК). (Vuitton, L et al, Janus Kinase Inhibition with Tofacitinib: Changing the Face of Inflammatory Bowel Disease Treatment, Current Drugs Targets, 2013, 14, 1385–1391).

Тофацитиниб также исследуют для лечения болезни Крона, воспалительного заболевания тонкой и толстой кишки, характеризующегося чередующимися периодами рецидива и ремиссии, у пациентов с умеренным–тяжелым заболеванием, хотя не было никаких существенных различий в проценте пациентов с заболеваниями от средней до тяжелой степени, которые достигали клинических ответов после 4 недельного введения тофацитиниба или плацебо. Следовательно, необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, эффективен ли тофацитиниб для лечения болезни Крона. (Sandborn, W et al, *A Phase 2 Study of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Patients with Crohn's*

Disease, Current, Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Sep;12(9):1485–93).

Соответственно, ожидают, что ингибирование JAK3 может приводить к предотвращению и лечению заболеваний, включая язвенный колит, болезнь Крона, астму, аллергический ринит, атопический дерматит, контактный дерматит, крапивницу, экзему, псориаз, аллергический конъюнктивит и увеит, среди других. (EP2380877 и ссылки в нем).

С другой стороны, TYK2 фермент продемонстрировал важную роль для передачи сигнала в ответ на ряд цитокинов, включая IFN I типа, IL–6, IL–10, IL–12 и IL–23. Подходящая экспрессия TYK2-опосредованной передачи сигнала может быть важной для поддержания нормального иммунного ответа, хотя при патологических состояниях, они могут стимулировать синтез компонентов, связанных с аутоиммунитетом, которые участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, множественный склероз. Нарушенную экспрессию TYK2 наблюдают при многих аутоиммунных заболеваниях (Yan Liang et al, Therapeutic potential of tyrosine kinase 2 in autoimmunity, Expert Opin. Ther. Targets (2014) 18(5):571–580). Имеются данные, поддерживающие идею, что селективные TYK2 ингибиторы могут представлять собой потенциальные новые терапии для лечения псориаза и IBD без нежелательной широкой иммуносупрессии. (Dymock B W et al, Selective JAK inhibitors, Future Med. Chem. (2014) 6(12), 1439–1471).

Несмотря на высокий уровень интереса к селективным ингибиторам JAK и их терапевтическому потенциалу, TYK2 остается наименее изученным членом данного семейства. На сегодняшний день опубликовано лишь несколько сообщений, которые посвящены селективным ингибиторам TYK2, и, как известно, селективные ингибиторы TYK2 не проходят клинические испытания. Единственная молекула, претендующая на ингибирование TYK2, находящаяся в настоящее время в клиническом испытании, представляет собой соединение от Pfizer: пан–ингибитор PF–06263726 (местное, псориаз). (Menet C J, Toward selective TYK2 inhibitors as therapeutic agents for the treatment of inflammatory diseases, Pharm. Pat. Anal. (2014) 3(4), 449–466).

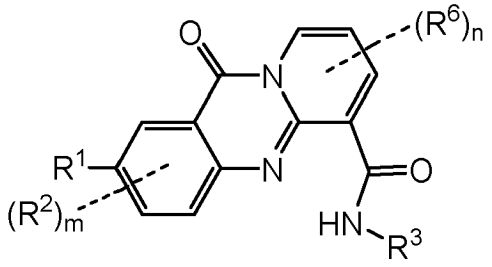
Принимая во внимание вышесказанное, большинство разработанных к настоящему времени ингибиторов JAK являются селективными по отношению к другим киназам, но, как упоминалось выше, плохо различают членов семейства JAK. Такая неразборчивость в ингибировании часто приводит к опасениям по поводу токсичности и неприемлемых побочных эффектов; по-видимому, токсичность ингибиторов JAK ограничена, хотя их долгосрочная токсичность не была определена полностью. Следовательно, создание высокоселективных ингибиторов, не имеющих нецелевой активности против других JAK, может привести к повышению эффективности и безопасности. (Ghreschi K, et al, Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases, Experimental Dermatology, 2014, 23, 7–11). В частности, в случае JAK2, из-за его роли в некоторых физиологически важных процессах, таких как эритропоэз и функционирование нейтрофилов, особенно желательно избегать ее ингибирования (Goedken ER et al, Tricyclic Covalent Inhibitors Selectively Target Jak3 through an Active Site Thiol, THE JOURNAL OF BIOLOGICAL

CHEMISTRY VOL. 290, NO. 8, pp. 4573–4589, February 20, 2015).

Авторы настоящего изобретения разработали новые 11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамидные производные в качестве эффективных и селективных ингибиторов протеинкиназ, в частности, по меньшей мере, одного фермента, выбранного из ARK5, JAK3 и TYK2.

СУЩНОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном из своих аспектов (аспект 1), настоящее изобретение относится к новым 11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамидным производным формулы (I):



(I)

где:

R^1 представляет собой группу, выбранную из:

C_3–C_6 циклоалкила, необязательно замещенного группой, выбранной из атома галогена, линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси,

фенила, необязательно замещенного группой, выбранной из атома галогена и линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила,

C_4–C_6 гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S и которое необязательно замещено группой, выбранной из атома галогена, линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси,

атома фтора или брома,

циано группы,

линейного или разветвленного C_1–C_3 алкокси, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атом галогенами.

–OH

R^2 и R^6 независимо представляют собой группу, выбранную из:

атома галогена,

линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила,

линейного или разветвленного C_1–C_6 галогеналкила,

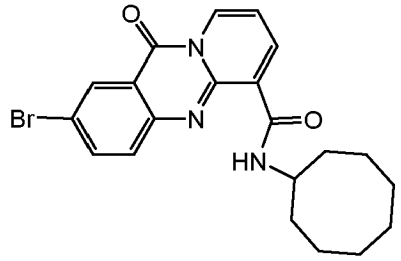
C_3–C_6 циклоалкила, необязательно замещенного группой, выбранной из атома галогена, линейного или разветвленного C_1–C_3 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_2 алкокси,

m и n представляют собой целые числа, независимо выбранные из 0 и 1,

R^3 представляет собой 5–10–членный насыщенный цикл, необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, который необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из атомов галогена, линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила, линейного или разветвленного C_1–C_6 алкокси, –OH и $–NR^4R^5$,

R^4 и R^5 представляют собой независимо группу, выбранную из атома водорода, C_3–C_4 циклоалкильной группы и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкила,

при условии, что соединение формулы:



исключено,

и их фармацевтически приемлемым солям.

Во втором аспекте, настоящее изобретение относится к способам получения соединений аспекта 1.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение аспекта 1 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям по третьему аспекту, описанному выше, которые дополнительно содержат терапевтически эффективное количество терапевтического агента, выбранного из агента, пригодного для лечения аутоиммунных заболеваний, включая псориаз, атопический дерматит, ревматоидный артрит, множественный склероз, гнездную алопецию, волчанку, воспалительные заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, рак, такой как рак крови, рак желудка, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак печени, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, и другие солидные опухоли, и других заболеваний, таких как астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), отторжение трансплантата, гематологическое заболевание, увеит, сухость глаз и аллергический конъюнктивит, среди других.

В пятом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения аспекта 1 в получении лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, которое можно облегчать ингибированием, по меньшей мере, одного фермента, выбранного из ARK5, JAK3 и TYK2, такого как аутоиммунные заболевания, включая псориаз, атопический дерматит, ревматоидный артрит, множественный склероз, гнездную алопецию, волчанку, воспалительные заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, рак, такой как рак крови, желудка,

толстой кишки, толстой и прямой кишки, печени, легких, поджелудочной железы, молочной железы, и другие солидные опухоли, и других заболеваний, таких как астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), отторжение трансплантата, гематологическое заболевание, увеит, сухость глаз и аллергический конъюнктивит, среди других.

В шестом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения заболеваний, которые можно облегчать ингибированием, по меньшей мере, одного фермента, выбранного из ARK5, JAK3 и TYK2 введением соединений первого аспекта или фармацевтических композиций второго или третьего аспектов, описанных выше, субъекту, нуждающемуся в данном лечении; заболевания выбирают из аутоиммунных заболеваний, включая псориаз, атопический дерматит, ревматоидный артрит, множественный склероз, гнездную алопецию, волчанку, воспалительные заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, рак, такой как рак крови, рак желудка, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак печени, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, и другие солидные опухоли, и другие заболевания, такие как астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), отторжение трансплантата, гематологическое заболевание, увеит, сухость глаз и аллергический конъюнктивит, среди других.

В седьмом аспекте настоящее изобретение относится к комбинированному продукту соединения первого аспекта, описанного выше, с еще одним терапевтическим агентом, о котором известно, что он является пригодным в лечении заболеваний, выбранных из аутоиммунных заболеваний, включая псориаз, атопический дерматит, ревматоидный артрит, множественный склероз, гнездную алопецию, волчанку, воспалительных заболеваний кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, рака, такого как рак крови, рак желудка, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак печени, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, и другие солидные опухоли, и других заболеваний, таких как астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), отторжение трансплантата, гематологическое заболевание, увеит, сухость глаз и аллергический конъюнктивит, среди других.

В восьмом аспекте настоящее изобретение относится к соединению аспекта 1 для применения в лечении заболевания или патологического состояния, которое можно облегчить ингибированием, по меньшей мере, одного фермента, выбранного из ARK5, JAK3 и TYK2, такого как аутоиммунные заболевания, включая псориаз, атопический дерматит, ревматоидный артрит, множественный склероз, гнездную алопецию, волчанку, воспалительные заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, рак, такой как рак крови, рак желудка, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак печени, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, и другие солидные опухоли, и другие заболевания, такие как астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), отторжение трансплантата, гематологическое заболевание, увеит, сухость глаз и аллергический конъюнктивит, среди других.

Как приведено выше, 11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамидные производные настоящего изобретения являются пригодными в лечении или предотвращении заболеваний, о которых известно, что они поддаются облегчению обработкой ингибиторами, по меньшей мере, одного фермента из киназ, выбранных из ARK5, JAK3 и TYK2, таких как аутоиммунные заболевания, включая псориаз, атопический дерматит, ревматоидный артрит, множественный склероз, гнездную алопецию, волчанку, воспалительные заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, рак, такой как рак крови, рак желудка, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак печени, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак молочной железы и другие солидные опухоли, и другие заболевания, такие как астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), отторжение трансплантата, гематологическое заболевание, увеит, сухость глаз и аллергический конъюнктивит, среди других. В предпочтительном варианте осуществления, соединения формулы (I), благодаря их низкому–умеренному системному воздействию после перорального введения и, следовательно, низкого риска возникновения побочных эффектов, являются особенно пригодными для местного/локального лечения заболеваний, таких как, например, псориаз, атопический дерматит, гнездная алопеция, воспалительные заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), увеит, сухость глаз и аллергический конъюнктивит.

Соответственно, производные настоящего изобретения и их фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения и/или их соли, можно применять в способе лечения патологических состояний или заболеваний человеческого тела, который включает введение субъекту, нуждающемуся в данном лечении, эффективного количества 11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамидного производного настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

Как применяют в настоящем изобретении, термин C_a–C_b циклоалкил включает углеводородные циклические группы, содержащие a–b атомов углерода. Данные циклоалкильные группы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Как применяют в настоящем изобретении, термин C_a–C_b алкил включает линейные или разветвленные углеводородные радикалы, содержащие a–b атомов углерода. Предпочтительные радикалы включают 1–4 атомов углерода. Примеры линейных или разветвленных алкильных групп представляют собой метил, этил, н–пропил, изопропил, н–бутил, изобутил, *втор*–бутил, *трет*–бутил, пентил и гексил.

Как применяют в настоящем изобретении, термин линейный или разветвленный C_a–C_b алкокси применяют для обозначения радикалов, которые содержат линейные или разветвленные C_a–C_b алкильные радикалы, соединенные с атомом кислорода (C_xH_{2x+1}–O–). Предпочтительные алкокси радикалы включают, например, метокси, этокси, н–пропокси, изопропокси.

Как применяют в настоящем изобретении, термин C_a–C_b гетероциклическое кольцо включает насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее a–b атомов углерода и, по меньшей мере, гетероатом, выбранный из N, O и S, образующий часть кольца. Данное гетероциклическое кольцо включает, например, пиридинил, пиримидинил, пиперазинил, фурил, тиенил, пиперазинил, морфолинил. Предпочтительные радикалы представляют собой необязательно замещенную пиридинильную, пиперазинильную и морфолинильную группу. Указанные гетероциклические кольца необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из атома галогена, линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси. Заместители гетероциклического кольца могут замещать атом водорода любого из атомов углерода в кольце или атом водорода любого из атомов азота в кольце.

Как применяют в настоящем изобретении, термин атом галогена включает атом хлора, фтора, брома и йода, предпочтительно атом фтора, хлора и брома. Термин галоген, при применении в качестве приставки, имеет то же значение.

Как применяют в настоящем изобретении, термин 5–10–членный насыщенный цикл включает кольцевые системы из 5–10 членов, содержащих атомы углерода и необязательно 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O. Указанные кольцевые системы могут быть моноциклическими или полициклическими, и полициклическая кольцевая система включает конденсированные кольца (т.е., кольца, разделяющие два кольцевых атома), мостиковые кольца (т.е., кольца, разделяющие более двух кольцевых атомов) и спиро системы (т.е., в которых два кольца разделяют только один кольцевой атом). Данные циклы включают, в качестве примера, следующие моноциклические кольцевые системы: циклопентил, циклогексил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и пиперидинил, и следующие полициклические мостиковые кольцевые системы: бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил 7-аза-бицикло[2.2.1]гептанил и адамантил. Указанные циклы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила, линейного или разветвленного C_1–C_6 алкокси, –OH и аминов. Заместители 5–10–членного цикла могут замещать атом водорода любого из атомов углерода в цикле или атом водорода любых атомов азота в цикле.

В одном варианте осуществления, 5–10–членные насыщенные полициклические кольцевые системы содержат два или более конденсированных или мостиковых колец, причем каждый содержит 3–7 атомов, где 1 или 2 атома могут представлять собой гетероатомы, выбранные из N и O.

Как применяют в настоящем изобретении, некоторые из атомов, радикалов, цепей или циклов, присутствующих в общей формуле настоящего изобретения, являются "необязательно замещенными". Это означает, что данные атомы, радикалы, цепи или циклы могут быть или незамещенными или замещенными в любом положении одним или более, например 1, 2, 3 или 4, заместителями, посредством этого атомы водорода, соединенные с незамещенными атомами, радикалами, цепями или циклами замещают химически приемлемыми атомами, радикалами, цепями или циклами. Когда присутствует

два или более заместителей, каждый заместитель может быть одинаковым или отличным.

Как применяют в настоящем изобретении, термин фармацевтически приемлемая соль применяют для обозначения солей с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые кислоты включают и неорганические кислоты, например, хлористоводородную, серную, фосфорную, дифосфорную, бромистоводородную, йодистоводородную и азотную кислоту, и органические кислоты, например, лимонную, фумароваю, малеиновую, яблочную, миндальную, аскорбиновую, щавелевую, янтарную, винную, бензойную, уксусную, метансульфокислоту, этансульфокислоту, бензолсульфокислоту и п–толуолсульфокислоту. Фармацевтически приемлемые основания включают гидроксиды щелочных металлов (например, натрия или калия), щелочноземельных металлов (например, кальция или магния), и органические основания, например, алкиламины, арилалкиламины и гетероциклические амины.

Другие предпочтительные соли согласно настоящему изобретению представляют собой четвертичные аммониевые соединения, в которых эквивалент аниона (X^{-n}) ассоциирован с положительным зарядом N атома. X^{-n} может представлять собой анион различных минеральных кислот, такой как, например, хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, или анион органической кислоты, такой как, например, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, трифторацетат, метансульфонат и п-толуолсульфонат. X^{-n} предпочтительно представляет собой анион, выбраны из хлорида, бромида, йодида, сульфата, нитрата, ацетата, малеата, оксалата, сукцината или трифторацетата. Более предпочтительно, X^- представляет собой хлорид, бромид, трифторацетат или метансульфонат.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I), R^1 представляет собой группу, выбранную из:

C_3–C_6 циклоалкила, необязательно замещенного группой, выбранной из атома галогена, линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси,

C_5–C_6 гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O и которое необязательно замещено группой, выбранной из атома галогена, линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси.

линейного или разветвленного C_1–C_3 алкокси.

В предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой группу, выбранную из:

C_3–C_4 циклоалкила, необязательно замещенного группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси,

шестичленного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O и которое необязательно замещено группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси.

метокси группы.

В более предпочтительном варианте осуществления, R^1 представляет собой циклопропильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в соединение формулы (I) m и n имеют величину 0.

В одном варианте осуществления, R^3 представляет собой 5–10–членную насыщенную моноциклическую кольцевую систему, содержащую атомы углерода и необязательно 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I), R^3 представляет собой 5-6-членный насыщенный цикл, необязательно содержащий один атом кислорода и который необязательно замещен группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и –OH.

В более предпочтительном варианте осуществления, R^3 представляет собой группу, выбранную из циклопентильной и циклогексильной группы, необязательно замещенной одной группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и –OH.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I), R^4 и R^5 представляют собой атом водорода.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I), R^1 представляет собой группу, выбранную из, метокси группы, циклопропильной группы, необязательно замещенной группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси, и шестичленного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O и которое необязательно замещено группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила, m и n имеют величину 0, и R^3 представляет собой группу, выбранную из циклопентильной и циклогексильной группы, необязательно замещенной одной группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и –OH.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I), R^1 представляет собой группу, выбранную из шестичленного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O и которое необязательно замещено группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила, m и n имеют величину 0, и R^3 представляет собой группу, выбранную из циклопентильной и циклогексильной группы, необязательно замещенной одной группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и –OH.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I), R^1 представляет собой циклопропильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_3 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_2 алкокси, n и m имеют величину ноль, и R^3 представляет собой циклогексильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_3 алкила и –OH.

Конкретные отдельные соединения настоящего изобретения включают:

N-циклогексил-2-циклопропил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклопентил-2-циклопропил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-циклопропил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-циклопропил-11-оксо-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-циклопропил-N-(3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-циклопропил-N-((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-циклопропил-N-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-циклопропил-N-(2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-циклопропил-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-циклопропил-N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-циклопропил-N-((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-циклопропил-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-2-циклопропил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-циклопропил-11-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-циклопропил-N-(4,4-дифторциклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклогексил-2-циклопропил-8-метил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-(4,4-дифторциклогексил)-2-фтор-8-метил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклопентил-2-гидрокси-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклогексил-2-гидрокси-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклогексил-2-метокси-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклогексил-11-оксо-2-(трифторметокси)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклогексил-2-метил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклогексил-11-оксо-2-(трифторметил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклогексил-2-фтор-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-бром-N-циклопентил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-бром-N-циклогексил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-бром-N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклогексил-11-оксо-2-фенил-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклогексил-2-(4-фторфенил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклогексил-11-оксо-2-(тиофен-2-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

2-циано-N-циклогексил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклопентил-11-оксо-2-(пиридин-4-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклогексил-11-оксо-2-(пиридин-4-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-2-(пиридин-4-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклопентил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

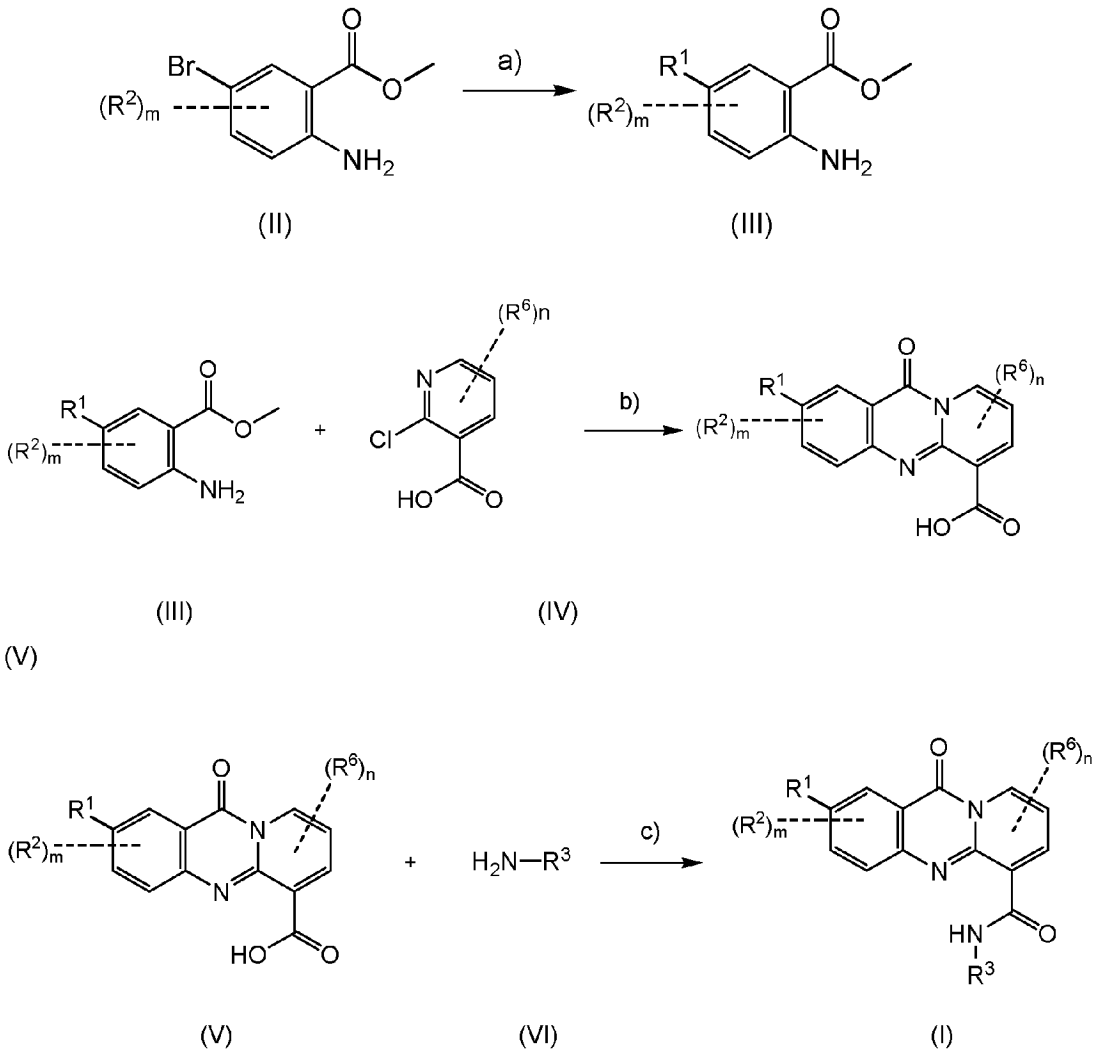
N-циклогексил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

N-циклогексил-2-морфолино-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид.

Соединения настоящего изобретения можно получить, применяя способы, описанные ниже. Для облегчения описания способов, применяют конкретные примеры, но они не ограничивают любым способом объем настоящего изобретения. Получение соединения формулы (I) показано на схеме 1.

Схема 1



На схеме выше, соединения формулы (I) представляют собой соединения согласно настоящему изобретению, где R^1, R^2, R^3 и R^6 представляют собой, как определено в настоящем изобретении выше.

Реагенты и условия:

Стадия a) R^1–$B(OH)_2$, Pd–Cat.; или амины

Стадия b) HCl, изопропанол 24ч, 100°C.

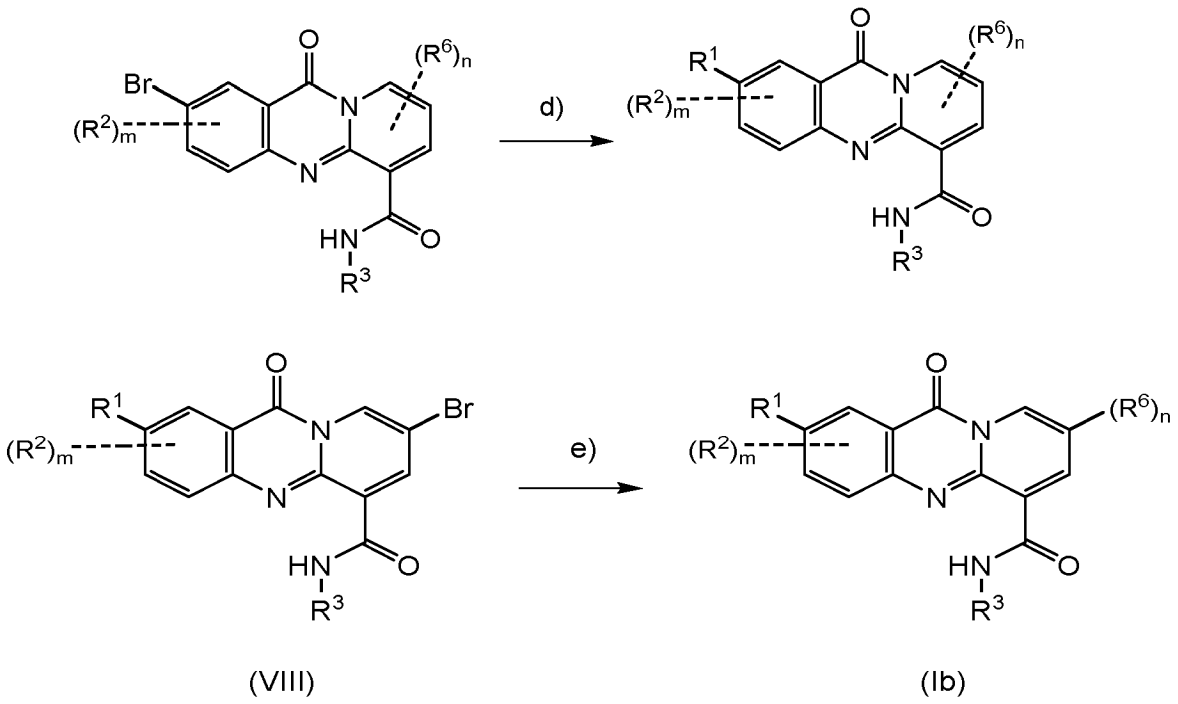
Стадия c) EDC, HOBt, EDIA, DMF, комнатная температура.

Производные общей формулы (V) получают из имеющихся в продаже необязательно замещенных 2-аминобензойных кислот или этил или метил необязательно замещенных 2-аминобензоатов или соответствующих необязательно замещенных аминогетероарилкарбоксилатов (III) и необязательно замещенной 2-хлорникотиновой кислоты или необязательно замещенных хлоргетероарильных кислот (IV) согласно схеме 1. В некоторых случаях, если реагент (III) не является доступным, его можно получить, например, замещением атома брома в соответствующих карбоновых кислотах или карбоксилатных производных формулы (II). Исходные реагенты (III) и (IV) реагируют реакцией циклизации в кислых условиях в изопропаноле, диоксане или ксилоле при температурах между 80° и 110°C, давая кислоты формулы (V). Реакция данных кислот с

аминами (VI) в полярных апротонных растворителях, таких как DCM, THF, ацетонитрил или DMF, в присутствии конденсирующего реагента, такого как HATU, EDC, HOBt или T3P, и температурах в диапазоне 0°C–80°C, дает соединения формулы (I), которые являются предметом настоящего изобретения.

Другой способ получения соединений формулы (I), замещенных в определенных положениях, осуществляют, например, нуклеофильным замещением бромированных производных (VII) и (VIII) аминами или реакцией конденсации данных производных, например, с арил или гетероарилбороновыми кислотами в условиях реакции Сузуки, согласно схеме 2. Данные соединения формулы (Ia) и (Ib) представляют собой конкретные классы настоящего изобретения.

Схема 2



(VIII) (Ib)

Реагенты и условия:

Стадия d) R^1–$B(OH)_2$, Pd–кат.; или амины

Стадия e) R^6–$B(OH)_2$, Pd–кат.

На схеме выше, соединения формулы (I) представляют собой соединения согласно настоящему изобретению, в которых R^1, R^2, R^3 и R^6 представляют собой, как определено в настоящем изобретении выше.

Фармакологическая активность

Функциональные анализы протеинкиназ

Функциональные анализы протеиновых Янус–киназ осуществляли в 384–луночных планшетах, применяя конечный объем 30 мкл. Реакции начинали смешением киназного фермента и пептидных субстратов (указаны в таблице, где приставка 5–FAM указывает, что концевая группа пептида соединена с 5-карбоксифлуоресцеином, и $CONH_2$ указывает, что концевая карбоксильная группа амидирована) при концентрации 1,5 мкМ в

присутствии АТФ и без АТФ в качестве контролей. Реакцию считывали в ридере «Caliper EzReader LabChip 3000» (Caliper, Hopkinton, MA), основываясь на электрофоретической подвижности флуоресцентного субстрата и фосфорилированного продукта.

Ингибирование в процентах рассчитывали сравнением контрольных реакций, для 100% ингибирования, и реакций только с DMSO для 0% ингибирования. Условия реакций были следующими:

Фермент	**Субстрат**	**Буфер**	**Концентрация АТФ**	**Инкубирование (мин)**
JAK1 (продукт No.: 08–144, Carna Biosciences)	5–FAM–KKSRGDYMTMQIG–CONH2 (5–FAM–SEQ ID NO: 1–$CONH_2$)	100 мМ Hepes pH=7,2, 0,015% Brij–35, 4 мМ DTT, 2%DMSO, 10 мМ $MgCl_2$.	100 мкМ	150
JAK2 (Продукт №: 08–045, Carna Biosciences)	5–FAM–EEPLYWSFPAKKK–CONH2 (5–FAM–SEQ ID NO: 2–$CONH_2$)	100 мМ Hepes pH=7,5, 4% DMSO, 0,003% Brij, 0,004% Tween 20, 10 мМ $MgCl_2$.	300 мкМ	30
JAK3 (Продукт №: 08–046, Carna Biosciences)	5–FAM–EEPLYWSFPAKKK–$CONH_2$ (5–FAM–SEQ ID NO: 2–$CONH_2$)	20 мМ Hepes pH7,4, 0,01% BSA X–100, 0,005% Tween 20, 2% DMSO, 10 мМ $MgCl_2$.	8 мкМ	30
TYK2 (Продукт №: 08–147, Carna Biosciences)	5–FAM–KKSRGDYMTMQIG–$CONH_2$ (5–FAM–SEQ ID NO: 1–$CONH_2$)	100 мМ Hepes pH=7,2, 0,015% Brij–35, 4 мМ DTT, 2%DMSO, 10 мМ $MgCl_2$.	20 мкМ	45

Тест на ингибирование активности ARK5

Тест на активность проводили, применяя набор от Reaction Biology (CAT#: ARK5/NUAK1). В испытании применяют фермент Human ARK5/NUAK1, и субстрат представляет собой пептид KKKVSRSGLYRSPSMPENLNRPR (SEQ ID NO: 1), 20 мкМ и АТФ 10 мкМ. Другие реагенты были следующими: основной реакционный буфер; 20 мМ Hepes (pH 7,5), 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ EGTA, 0,02% Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 мМ Na_3VO_4,

2 мМ DTT, 1% DMSO.

Реакцию проводили в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, пары киназа/субстрат получали в реакционном буфере. Соединения вводили в реакцию, затем через 20 минут добавляли смесь АТФ (Sigma, St. Louis MO) и ^{33}P АТФ (Perkin Elmer, Waltham MA) до конечной концентрации 10 мкМ. Реакции проводили при комнатной температуре в течение 120 мин, с последующим проявлением реакции на ионообменной фильтровальной бумаге P81 (Whatman Inc., Piscataway, NJ). Несвязанный фосфат удаляли интенсивной промывкой фильтров 0,75% фосфорной кислотой. После вычитания фона, полученного из контрольных реакций, содержащих неактивный фермент, данные об активности киназы выражали как процент оставшейся активности киназы в тестируемых образцах по сравнению с реакциями с носителем (диметилсульфоксид). Значения IC_{50} и подгонку кривых получали, применяя Prism (GraphPad Software).

Результаты

Таблица 1 показывает, как различные соединения настоящего изобретения оценены в трехуровневой классификации в соответствии с их величинами ферментативной активности (IC_{50}).

Таблица 1

Пример	**соединение**	**ARK5**	**JAK1**	**JAK2**	**JAK3**	**TYK2**
1	N-циклогексил-2-циклопропил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	A	C	C	A	A
2	N-циклопентил-2-циклопропил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	A	C	C	A	A
3	2-циклопропил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	B	C
4	2-циклопропил-11-оксо-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	B	A
5	2-циклопропил-N-(3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	A	A
6	2-циклопропил-N-((1R,4R)-4-	–	C	C	A	A

	гидрокси-4-метилциклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид					
7	2-циклопропил-N-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	A	B
8	2-циклопропил-N-(2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	B	A
9	2-циклопропил-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	B	C
10	2-циклопропил-N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	A	A
11	2-циклопропил-N-((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	A	B
12	2-циклопропил-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	B	B
14	2-циклопропил-11-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	B	A
15	2-циклопропил-N-(4,4-дифторциклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-	–	C	C	A	B

	карбоксамид					
18	N-циклопентил-2-гидрокси-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	B	A
20	N-циклогексил-2-метокси-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	A	–	–	A	A
24	N-циклогексил-2-фтор-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	B	B
25	2-бром-N-циклопентил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	A	A
26	2-бром-N-циклогексил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	B	B
27	2-бром-N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	B	B
28	N-циклогексил-11-оксо-2-фенил-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	B	B
29	N-циклогексил-2-(4-фторфенил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	A	C	C	B	C
31	N-циклогексил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	A	C	C	A	A
32	N-циклопентил-11-оксо-2-(пиридин-4-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-	–	C	C	B	A

	карбоксамид					
33	N-циклогексил-11-оксо-2-(пиридин-4-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	A	C	C	A	A
34	N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-2-(пиридин-4-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	B	B
35	N-циклопентил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	C	C	A	B
36	N-циклогексил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	A	C	C	A	A
37	N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	–	–	–	B	A
38	N-циклогексил-2-морфолино-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид	A	C	C	A	A

Диапазоны:

Соединению присваивают балл A, когда его IC_{50} является меньшей чем 100 нМ

Соединению присваивают балл B, когда ее IC_{50} находится в диапазоне от 100 нМ и меньше чем 1 мкМ.

Соединению присваивают балл C, когда его IC_{50} является большей чем 1 мкМ.

Как можно видеть из результатов, описанных в таблице 1, соединения настоящего изобретения являются эффективными ингибиторами, по меньшей мере, одной киназы, выбранной из ARK5, JAK3 и TYK2, показывая хорошую селективность относительно ферментов JAK1 и JAK2.

Производные настоящего изобретения являются пригодными в лечении или

предотвращении заболеваний, о которых известно, что они подвержены улучшению обработкой ингибитором, по меньшей мере, одной протеинкиназы, выбранной из ARK5, JAK3 и TYK2. Данные заболевания представляют собой аутоиммунные заболевания, включая псориаз, атопический дерматит, ревматоидный артрит, множественный склероз, гнездную алопецию, волчанку, воспалительные заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, рак, такой как рак крови, рак желудка, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак печени, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, и другие солидные опухоли, и другие заболевания, такие как астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), отторжение трансплантата, гематологическое заболевание, увеит, сухость глаз и аллергический конъюнктивит, среди других.

Соответственно, производные настоящего изобретения и их фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения и/или их соли, можно применять в способе лечения заболеваний тела человека, который включает введение субъекту, требующему данного лечения, эффективного количества 11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамидных производных настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат, в качестве активного ингредиента, по меньшей мере, 11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамидное производное формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с другими терапевтическими агентами, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, таким как носитель или разбавитель. Активный ингредиент может составлять 0,001%–99% по весу, предпочтительно 0,01%–90% по весу композиции, в зависимости от свойств состава и будут ли осуществлять дополнительное разбавление перед применением.

Предпочтительно, соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли и композиции получают в форме, пригодной для перорального, местного, назального, ректального, подкожного или инъецируемого введения.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, которые смешивают с активным соединением или солями данного соединения, получая композиции настоящего изобретения, являются хорошо известными per se, и в действительности применяемые вспомогательные вещества зависят, в том числе, от предполагаемого способа введения композиций.

Соединения формулы (I), их фармацевтические соли и композиции настоящего изобретения предпочтительно приспособлены для инъецируемого и перорального введения. В данном случае, композиции для перорального введения могут быть в виде таблеток, таблеток ретард, сублингвальных таблеток, капсул, ингалируемых аэрозолей, растворов для ингаляции, сухих порошков для ингаляции или жидких препаратов, таких как смеси, эликсиры, сиропы или суспензии, причем все содержат соединение настоящего изобретения; данные препараты можно получить способами, хорошо известными в

данной области техники.

Разбавители, которые можно применять в получении композиций, включают жидкие и твердые разбавители, которые являются совместимыми с активным ингредиентом, вместе с красителями или ароматизаторами, при необходимости. Таблетки или капсулы могут общепринято содержать от 2 до 500 мг активного ингредиента или эквивалентное количество его соли.

Жидкая композиция, предназначенная для перорального применения, может быть в форме растворов или суспензий. Растворы могут представлять собой водные растворы растворимой соли или другого производного активного соединения в сочетании, например, с сахарозой, образуя сироп. Суспензии могут содержать нерастворимое активное соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль вместе с водой, вместе с суспендирующим или ароматизирующим агентом.

Композиции для парентерального введения можно получить из растворимых солей, которые могут быть или не быть лиофилизированными и которые могут быть растворены в апирогенной водной среде или другой подходящей жидкости для парентерального введения.

Эффективные дозы обычно находятся в диапазоне 2–2000 мг активного ингредиента в день. Суточную дозу можно вводить один или несколько раз, предпочтительно 1–4 раза в день.

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано следующими примерами. Нижеследующее приведено в качестве иллюстрации и никоим образом не ограничивает объем настоящего изобретения. Синтез соединений настоящего изобретения иллюстрируют следующими примерами, включающими получение промежуточных соединений, которые никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Сокращения

В настоящей заявке применяют следующие сокращения:

HCl: хлористоводородная кислота

HATU:N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-1-илметилен]-N-метилметанаминий гексафторфосфат N-оксид

EDC: N-(3-диметиламинопропил)-N′-этилкарбодиимид

HOBt: 1-Гидроксибензотриазол

T3P: 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид

EDIA: диизопропилэтиламин

DIPEA: N,N-Диизопропилэтиламин

THF: тетрагидрофуран

DCM: дихлорметан

DMF: диметилформамид

$CDCl_3$: дейтерированный хлороформ

DMSO: диметилсульфоксид

Pd–Cat: палладиевый катализатор

$Pd(AcO)_2$: ацетат палладия (II)

R^1–$B(OH)_2$: производное бороновой кислоты R^1

MeOH: метанол

AcOH: уксусная кислота

ПРИМЕРЫ

Общее. Реагенты, растворители и исходные соединения получали из коммерческих источников. Термин “концентрирование” относится к вакуумному упариванию, применяя Büchi роторный испаритель. Где указано, продукты реакции очищали "флэш" хроматографией на силикагеле (40–63 мкМ) с указанной системой растворителей. Спектроскопические данные получали на Varian Mercury 400 спектрометре. Температуры плавления измеряли на Büchi 535 приборе. ВЭЖХ–МС проводили на Gilson приборе, оснащенном Gilson 321 поршневым насосом, Gilson 864 вакуумным дегазатором, Gilson 189 блоком введения, 1/1000 Gilson делителем потока, Gilson 307 насосом, Gilson 170 детектором и Thermoquest Fennigan aQa детектором.

Промежуточное соединение 1: метил 2-амино-5-циклопропилбензоат

Смесь метил 2-амино-5-бромбензоата (800 мг, 4,18 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (776 мг, 10,87 ммоль), K_3PO_4 (2,44 г, 14,0 ммоль), $Pd(AcO)_2$ (64 мг, 0,33 ммоль) и $P(Cy)_3$ (176 мг, 0,79 ммоль) суспендировали в толуоле (15 мл) и воде (0,8 мл) в атмосфере азота и нагревали в течение 2 часов при 100°C. Реакционную смесь фильтровали через целит, и органическую фазу отделяли, сушили, и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая 0,65 г (выход 81%).

^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ=7,60 (м, 1H), 7,05 (дд, 1H), 6,65 (д, 1H), 1,81 (м, 3H), 0,86 (м, 2H), 0,59 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,656 мин, m/z: 192,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 2: метил 4-амино-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат

Смесь метил 2-амино-5-бромбензоата (1000 мг, 4,35 ммоль), фенилбороновой кислоты (1060 мг, 8,70 ммоль), K_3PO_4 (2330 мг, 10,88 ммоль), $Pd(AcO)_2$ (80 мг, 0,35 ммоль) и $P(Cy)_3$ (220 мг, 0,80 ммоль) суспендировали в толуоле (20 мл) и воде (1,0 мл) в атмосфере азота и нагревали в течение 2 часов при 100°C. Реакционную смесь фильтровали через целит, и органическую фазу отделяли, сушили и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая 931 мг (выход 95%).

^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ=8,13 (д, 1H), 7,55 (м, 3H), 7,40 (м, 2H), 7,28 (м, 1H), 6,75 (д, 1H), 5,79 (с, 2H), 3,90 (с, 3H).

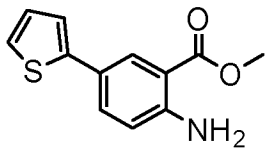
ВЭЖХ–МС: Rt: 5,051 мин, m/z: 228,1 (MH^+).

Промежуточное соединение 3: метил 4-амино-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат

^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ=8,06 (д, 1H), 7,48 (м, 3H), 7,09 (м, 2H), 6,74 (д, 1H), 5,79 (с, 2H), 3,90 (с, 3H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 5,156 мин, m/z: 246,0 (MH^+)

Промежуточное соединение 4: метил 2-амино-5-(тиофен-2-ил)бензоат



^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ=8,11 (д, 1H), 7,53 (дд, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,04 (дд, 1H), 6,69 (д, 1H), 5,80 (с, 2H), 3,91 (с, 3H).

ВЭЖХ–МС: 4,752 мин, m/z: 252,9 (MH^+).

Промежуточное соединение 5: 2-циклопропил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоновая кислота

Смесь метил 2-амино-5-циклопропилбензоата (631 мг, 3,3 ммоль), 2-хлорникотиновой кислоты (521 мг, 3,3 ммоль) и хлористоводородной кислоты (0,54 мл, 17,8 ммоль) в этаноле (8 мл) перемешивали при 80°C в течение 48 часов. После охлаждения, суспензию фильтровали, промывали холодным этанолом и н–пентаном и сушили. Получали 0,5 г продукта (54% выход).

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=9,02 (дд, 1H), 8,60 (дд, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,69 (дд, 2H), 7,25 (т, 1H), 2,19 (м, 2H), 1,08 (м, 2H), 0,82 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 2,36 мин, m/z: 281,1 (MH^+).

Следующие промежуточные соединения 6–17 получали, применяя соответствующие коммерческие производные метил 2-аминобензоата и 2-хлорникотиновой кислоты.

Промежуточное соединение 6: 2-фтор-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоновая кислота

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=9,04 (д, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,93 (м, 1H), 7,30 (т, 1H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 1,35 мин, m/z: 259,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 7: 2-бром-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоновая кислота

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=16,29 (с, 1H), 9,06 (дд, 1H), 8,65 (дд, 1H), 8,42 (м, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,87 (т, 1H), 7,30 (т, 1H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 1,74 мин, m/z: 321,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 8: 2-гидрокси-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоновая кислота

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=9,01 (дд, 1H), 8,58 (дд, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,23 (т, 1H), 4,43 (с, 1H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 5,27 мин, m/z: 254,1 (MH^+).

Промежуточное соединение 9: 2-метокси-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоновая кислота

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=9,03 (дд, 1H), 8,58 (дд, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,25 (т, 1H), 3,94 (с, 3H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 1,731 мин, m/z: 271,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 10: 11-оксо-2-(трифторметокси)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоновая кислота

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=9,05 (дд, 1H), 8,67 (дд, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,33 (т, 1H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 2,854 мин, m/z: 325,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 11: 2-метил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоновая кислота

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=9,03 (дд, 1H), 8,63 (дд, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,92 (м, 1H), 7,28 (т, 1H), 2,50 (с, 3H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 1,27 мин, m/z: 259,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 12: 11-оксо-2-фенил-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоновая кислота

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=9,07 (дд, 1H), 8,64 (дд, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,32 (дд, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,82 (м, 2H), 7,53 (т, 2H), 7,44 (м, 1H), 7,29 (т, 1H).

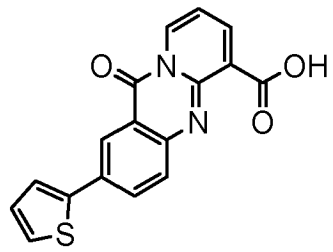
ВЭЖХ–МС: Rt: 3,068 мин, m/z: 317,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 13: 2-(4-фторфенил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоновая кислота

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=9,09 (дд, 1H), 8,65 (дд, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,91 (м, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,30 (т, 1H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 3,157 мин, m/z: 335,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 14: 11-оксо-2-(тиофен-2-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоновая кислота



^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=13,78 (с, 1H), 9,07 (дд, 1H), 8,64 (дд, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,22 (дд, 1H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 3,083 мин, m/z: 323,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 15: 2-циклопропил-8-метил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоновая кислота

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=8,85 (дд, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,18 (м, 1H), 1,08 (м, 2H), 0,82 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 2,917 мин, m/z: 295,0 (MH^+).

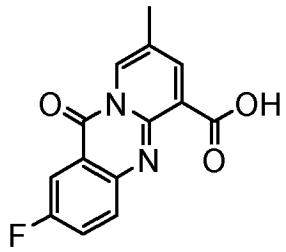
Промежуточное соединение 16: 11-оксо-2-(трифторметил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоновая кислота

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=9,12 (дд, 1H), 8,72 (дд, 1H), 8,26 (дд, 1H), 8,11 (д,

1H), 7,91 (д, 1H), 7,37 (т, 1H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 2,845 мин, m/z: 309,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 17: 2-фтор-8-метил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоновая кислота



^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=8,88 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,91 (м, 1H), 2,43 (с, 3H)

ВЭЖХ–МС: Rt: 2,431 мин, m/z: 272,8 (MH^+).

Примеры

Пример 1: N-циклогексил-2-циклопропил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

Смесь 2-циклопропил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоновой кислоты (220 мг, 0,78 ммоль), EDC (166 мг, 0,86 ммоль) и HOBt (117 мг, 0,86 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали 10 мин при комнатной температуре. Затем, добавляли циклогексаниламин (0,108 мл, 0,94 ммоль), и смесь перемешивали 18 часов при комнатной температуре. Продукт осаждали в холодной воде, фильтровали, сушили и очищали колоночной флэш–хроматографией (гексан:AcOEt 8:2). (76% выход).

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,11 (д, 1H), 8,98 (дд, 1H), 8,57 (дд, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,76–7,61 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 3,97 (с, 1H), 2,19 (с, 1H), 1,91 (с, 2H), 1,75 (д, 2H), 1,49 (д, 6H), 1,08 (д, 2H), 0,82 (д, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 5,55 мин, m/z: 362,1 (MH^+).

Пример 2: N-циклопентил-2-циклопропил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,05 (д, 1H), 8,94 (дд, 1H), 8,53 (дд, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,15 (т, 1H), 4,4 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,75 (м, 8H), 1,07 (м, 2H), 0,80 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 5,25 мин, m/z: 348,1 (MH^+).

Пример 3: 2-циклопропил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,05 (д, 1H), 8,97 (дкв, 1H), 8,53 (дкв, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,67 (д, 2H), 7,16 (тд, 1H), 3,99 (с, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,18 (м, 1H), 2,06 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 1,07 (дт, 2H), 0,81 (дт, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 3,29 мин, m/z: 377,1 (MH^+).

Пример 4: 2-циклопропил-11-оксо-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,12 (д, 1H), 8,97 (дд, 1H), 8,55 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,16 (т, 1H), 4,12 (м, 1H), 3,90 (дт, 2H), 3,54 (ддд, 2H), 2,18 (тт, 1H), 1,97 (дд, 2H), 1,67 (дтд, 2H), 1,08 (м, 2H), 0,81 (дт, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 3,73 мин, m/z: 364,1 (MH^+).

Пример 5: 2-циклопропил-N-(3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,25 (д, 1H), 8,97(дд, 1H), 8,59 (дд, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,16 (дт, 1H), 4,35 (м, 1H), 3,71 (м, 4H), 2,17 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,07 (м, 2H), 0,99 (д, 3H), 0,81 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,991 мин, m/z: 378,0 (MH^+).

Пример 6: 2-циклопропил-N-((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,10 (д, 1H), 8,96 (м, 1H), 8,57 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,16 (т, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,07 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,97 (м, 2H), 1,60 (6H), 1,22 (с, 3H), 1,07 (м, 2H), 0,81 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,627 мин, m/z: 392,1 (MH+).

Пример 7: 2-циклопропил-N-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,01 (д, 1H), 8,95 (дкв, 1H), 8,54 (дкв, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,66 (д, 2H), 7,15 (тд, 1H), 4,63 (д, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,04 (м, 2H), 1,89 (дд, 2H), 1,42 (м, 4H), 1,07 (м, 2H), 0,80 m, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 3,42 мин, m/z: 378,1 (MH^+).

Пример 8: 2-циклопропил-N-(2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,47 (д, 1H), 8,97 (дд, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,71 (m 2H) 7,16 (т, 1H), 5,02 (д, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,68 (м, 5H), 1,38 (м, 2H), 1,24 (м, 1H), 1,07 (м, 2H), 0,82 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,874 мин, m/z: 378,0 (MH^+).

Пример 9: 2-циклопропил-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,11 (д, 1H), 8,97 (дд, 1H), 8,54 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,69 (м, 2H) 7,17 (дт, 1H), 4,92 (д, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,315 (м, 5H), 1,07 (м, 2H), 0,81 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,891 мин, m/z: 378,0 (MH^+).

Пример 10: 2-циклопропил-N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,47 (д, 1H), 8,97 (дд, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,71 (м, 2H) 7,16 (т, 1H), 5,02 (д, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,68 (м, 5H), 1,38 (м, 2H), 1,24 (м, 1H), 1,07 (м, 2H), 0,82 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,819 мин, m/z: 378,0 (MH^+).

Пример 11: 2-циклопропил-N-((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,47 (д, 1H), 8,97 (дд, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,71 (м, 2H) 7,16 (т, 1H), 5,02 (д, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,68 (м, 5H), 1,38 (м, 2H), 1,24 (м, 1H), 1,07 (м, 2H), 0,82 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,818 мин, m/z: 378,0 (MH^+).

Пример 12: 2-циклопропил-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,11 (д, 1H), 8,97 (дд, 1H), 8,54 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,69 (м, 2H) 7,17 (дт, 1H), 4,92 (д, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,315 (м, 5H), 1,07 (м, 2H), 0,81 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,855 мин, m/z: 378,0 (MH^+).

Пример 13: N-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-2-циклопропил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,02 (д, 1H), 8,97 (дд, 1H), 8,54 (м, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,31(м, 1H), 7,15 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 2,13 (м, 5H), 1,53 (м, 4H), 1,07 (м, 2H), 0,85 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 3,01 мин, m/z: 377,2 (MH^+).

Пример 14: 2-циклопропил-11-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,27 (д, 1H), 8,96 (дд, 1H), 8,54 (дд, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,66 (дт, 2H), 7,16 (т, 1H), 4,57 (м, 1H), 3,97 (дд, 1H), 3,87 (м, 2H), 3,74 (дд, 1H), 2,31 (ддд, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,99 (ддд, 1H), 1,08 (м, 2H), 0,82 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,633 мин, m/z: 350,0 (MH^+).

Пример 15: 2-циклопропил-N-(4,4-дифторциклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ=11,48 (д, 1H), 9,04 (дд, 1H), 8,76 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,01 (т, 1H), 4,25 (м, 1H), 2,12 (м, 7H), 1,87 (м, 2H), 1,11 (м, 2H), 0,85 (м, 2H).

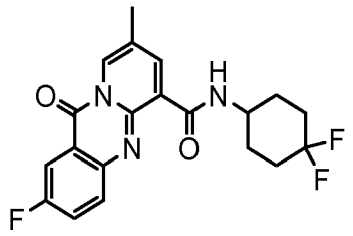
ВЭЖХ–МС: Rt: 5,621 мин, m/z: 398,1 (MH^+)

Пример 16: N-циклогексил-2-циклопропил-8-метил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ=11,37 (д, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,60 (м, 2H), 4,13 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,08 (м, 3H), 1,79 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,51 (м, 5H), 1,09 (м, 2H), 0,84 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 6,363 мин, m/z: 375,47 (MH^+).

Пример 17: N-(4,4-дифторциклогексил)-2-фтор-8-метил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид



^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ= 11,33 (д, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,07 (дд, 1H), 7,65 (м, 2H), 4,25 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,19 (м, 4H), 2,04 (м, 2H), 1,86 (м, 2H).

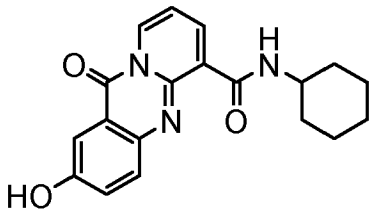
ВЭЖХ–МС: Rt: 5,373 мин, m/z: 389,9 (MH^+).

<u>Пример 18</u>: N-циклопентил-2-гидрокси-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,07 (д, 1H), 10,28 (с, 1H), 8,90 (дд, 1H), 8,47 (дд, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,11 (т, 1H), 4,32 (дт, 1H), 1,97 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,67 (м, 4H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,223 мин, m/z: 324,0 (MH^+).

<u>Пример 19</u>: N-циклогексил-2-гидрокси-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид



^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ=11,10 (д, 1H), 10,29 (с, 1H), 8,92 (дд, 1H), 8,49 (дд, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,51 (дд, 1H), 7,12 (т, 1H), 3,93 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,50 (м, 6H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,518 мин, m/z: 337,9 (MH^+).

<u>Пример 20</u>: N-циклогексил-2-метокси-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ=11,28 (д, 1H), 9,04 (дд, 1H), 8,77 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,02 (т, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,06 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,54 (м, 6H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 5,376 мин, m/z: 352,1 (MH^+).

<u>Пример 21</u>: N-циклогексил-11-оксо-2-(трифторметокси)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ=11,09 (д, 1H), 9,04 (дд, 1H), 8,86 (дд, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,09 (т, 1H), 4,13 (м, 1H), 2,06 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,48 (м, 5H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 5,998 мин, m/z: 406,1 (MH^+).

<u>Пример 22</u>: N-циклогексил-2-метил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,10 (д, 1H), 8,98 (дд, 1H), 8,56 (дд, 1H), 8,01 (д,

1H), 7,76–7,61 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 3,97 (с, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,91 (с, 2H), 1,75 (д, 2H), 1,49 (д, 6H).

Пример 23: N-циклогексил-11-оксо-2-(трифторметил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ=11,06 (д, 1H), 9,08 (дд, 1H), 8,92 (дд, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,13 (т, 1H), 4,14 (м, 1H), 2,07 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,57 (м, 6H).

ВЭЖХ–МС: Rt 5,917 мин, m/z: 389,8 (MH^+).

Пример 24: N-циклогексил-2-фтор-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=10,93 (д, 1H), 8,95 (дд, 1H), 8,59 (дд, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,85 (м, 2H), 7,21 (т, 1H), 3,94 (м, 1H), 1,93 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,48 (м, 6H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 5,03 мин, m/z: 340,1 (MH^+).

Пример 25: 2-бром-N-циклопентил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=10,88 (д, 1H), 8,98 (дд, 1H), 8,61 (дд, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,09 (дд, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,22 (т, 1H), 4,32 (дд, 1H), 2,00 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,68 (м, 4H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 5,626 мин, m/z: 385,9 (MH^+).

Пример 26: 2-бром-N-циклогексил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,08 (д, 1H), 9,03 (дд, 1H), 8,85 (дд, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 4,12 (м, 1H), 2,06 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,53 (м, 6H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 5,877 мин, m/z: 399,9 (MH^+).

Пример 27: 2-бром-N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ=11,35 (м, 1H), 9,04 (дд, 1H), 8,92 (д, 1H), 8,57 (д, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,11 (т, 1H), 4,32 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 2,02 (с, 1H), 1,83 (м, 6H), 1,56 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,757 мин, m/z: 417,0 (MH^+).

Пример 28: N-циклогексил-11-оксо-2-фенил-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ=11,31 (д, 1H), 9,07 (дд, 1H), 8,83 (дд, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,16 (дд, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,75 (дд, 2H), 7,52 (м, 2H), 7,42 (м, 1H), 7,05 (т, 1H), 4,15 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,47 (м, 6H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 6,304 мин, m/z: 398,1 (MH^+).

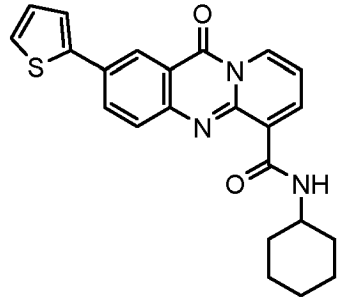
Пример 29: N-циклогексил-2-(4-фторфенил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, CDCl3): δ=11,29 (д, 1H), 9,07 (дд, 1H), 8,83 (дд, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,20 (м, 2H), 7,05 (т, 1H), 4,15 (м, 1H), 2,08 (м,

2H), 1,83 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,51 (м, 5H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 6,208 мин, m/z: 416,1 (MH^+).

Пример 30: N-циклогексил-11-оксо-2-(тиофен-2-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид



ВЭЖХ–МС: Rt: 5,803 мин, m/z: 404,1 (MH^+).

Пример 31: 2-циано-N-циклогексил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

Смесь 2-бром-N-циклогексил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида (70 мг, 0,175 ммоль) и цианида меди (24 мг, 0,263 ммоль) в NMP (0,8 мл) перемешивали в атмосфере азота при 150°C в течение 48 часов. Продукт осаждали в насыщенном водном $NaHCO_3$, фильтровали, и полученный в результате твердый остаток растворяли в AcOEt (10 мл), промывали насыщенным водным NH_4OH/ NH_4Cl (3X), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной флэш–хроматографией (гексан: AcOEt 4:1), получая 18 мг чистого продукта в виде желтого твердого остатка (30% выход).

^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ= 10,94 (д, 1H), 9,08 (дд, 1H), 8,97 (м, 1H), 8,79 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,18 (т, 1H), 4,12 (м, 1H), 2,07 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,53 (м, 6H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 5,080 мин, m/z: 347,1 (MH+).

Пример 32: N-циклопентил-11-оксо-2-(пиридин-4-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

Смесь 2-бром-N-циклопентил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида (50 мг, 0,13 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (22 мг, 0,18 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (3 мг, 0,0026 ммоль) и 2N Cs_2CO_3 (0,13 мл, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали в атмосфере азота при 60°C в течение 20 часов. Полученную в результате суспензию фильтровали через силикагель, промывали 1N NaOH, насыщенным водным $NaHCO_3$ и соляным раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Продукт выделяли после промывки холодным EtOH и пентаном. 45% выход.

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,01 (д, 1H), 9,01 (дд, 1H), 8,69 (д, 2H), 8,62 (м, 2H), 8,39 (дд, 1H), 7,85 (дд, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,23 (т, 1H), 4,34 (д, 1H), 2,01 (м, 2H), 1,72 (м, 6H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,714 мин, m/z: 385,0 (MH^+).

Пример 33: N-циклогексил-11-оксо-2-(пиридин-4-ил)-11H-пиридо[2,1-

b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ =11,04 (д, 1H), 9,03 (дд, 1H), 8,67 (м, 4H), 8,41 (дд, 1H), 7,87 (м, 3H), 7,24 (т, 1H), 3,97 (м, 1H), 1,93 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,51 (м, 6H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 5,025 мин, m/z: 399,1 (MH^+).

Пример 34: N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-2-(пиридин-4-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,48 (д, 1H), 9,05 (дд, 1H), 8,69 (м, 4H), 8,44 (дд, 1H), 7,92 (м, 3H), 7,25 (т, 1H), 5,08 (д, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,91 (м, 1H), 1,72 (м, 6H), 1,36 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,083 мин, m/z: 415,1 (MH^+).

Пример 35: N-циклопентил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

Смесь 2-бром-N-циклопентил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида (50 мг, 0,13 ммоль), 1-метилпиперазина (0,014 мл, 0,13 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (6 мг, 0,007 ммоль), xantphos (8 мг, 0,013 ммоль) и Cs_2CO_3 (51 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 20 часов. Полученную в результате суспензию распределяли между AcOEt и насыщенным водным $NaHCO_3$, экстрагировали, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, с последующей фильтрацией и очисткой колоночной флэш–хроматографией (DCM:MeOH 90:10). 49% выход.

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,06 (д, 1H), 8,91 (дд, 1H), 8,45 (дд, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,10 (т, 1H), 4,31 (м, 1H), 3,27 (м, 4H), 2,52 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 1,98 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,67 (м, 4H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,631 мин, m/z: 406,0 (MH^+).

Пример 36: N-циклогексил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,09 (д, 1H), 8,92 (дд, 1H), 8,47 (дд, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,11 (т, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,28 (м, 4H), 2,51 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 1,91 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,50 (м, 6H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 4,975 мин, m/z: 420,2 (MH^+).

Пример 37: N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,46 (д, 1H), 8,94 (дд, 1H), 8,52 (дд, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,12 (т, 1H), 5,01 (д, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 3,30 (м, 4H), 2,52 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 1,70 (м, 6H), 1,38 (м, 2H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 3,992 мин, m/z: 436,2 (MH^+).

Пример 38: N-циклогексил-2-морфолино-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамид

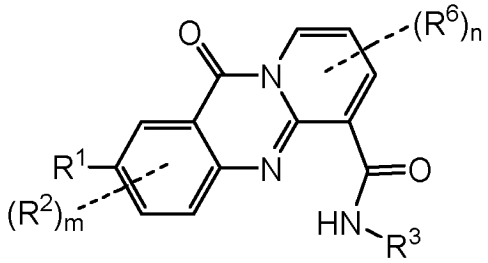
^{1}H–ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6): δ=11,09 (д, 1H), 8,93 (дд, 1H), 8,49 (дд, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,12 (т, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,80 (м, 4H), 3,26 (м, 4H), 1,95 (м,

2H), 1,75 (м, 2H), 1,47 (м, 6H).

ВЭЖХ–МС: Rt: 5,134 мин, m/z: 407,1 (MH^+).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

где:

R^1 представляет собой группу, выбранную из:

a) C_3–C_6 циклоалкила, необязательно замещенного группой, выбранной из атома галогена, линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси,

b) фенила, необязательно замещенного группой, выбранной из атома галогена и линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила,

c) C_4–C_6 гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S и которое необязательно замещено группой, выбранной из атома галогена, линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси,

d) атома фтора или брома,

e) циано группы,

f) линейного или разветвленного C_1–C_3 алкокси, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена,

g) линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена,

h) –OH,

R^2 и R^6 независимо представляют собой группу, выбранную из:

a) атома галогена,

b) линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила,

c) линейного или разветвленного C_1–C_6 галогеналкила,

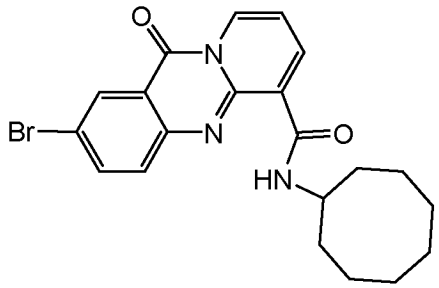
d) C_3–C_6 циклоалкила, необязательно замещенного группой, выбранной из атома галогена, линейного или разветвленного C_1–C_3 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_2 алкокси,

m и n представляют собой целые числа, независимо выбранные из 0 и 1,

R^3 представляет собой 5–10–членный насыщенный цикл, необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, который необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из атомов галогена, линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила, линейного или разветвленного C_1–C_6 алкокси, –OH и -NR^4R^5,

R^4 и R^5 представляют собой независимо группу, выбранную из атома водорода, C_3–C_4 циклоалкильной группы и линейного или разветвленного C_1–C_3 алкила,

при условии, что соединение формулы:



исключено,

и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой группу, выбранную из:

C_3–C_6 циклоалкила, необязательно замещенного группой, выбранной из атома галогена, линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси,

C_5–C_6 гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, и которое необязательно замещено группой, выбранной из атома галогена, линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси,

линейного или разветвленного C_1–C_3 алкокси.

3. Соединение по п. 2, в котором R^1 представляет собой группу, выбранную из:

C_3–C_4 циклоалкила, необязательно замещенного группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси,

шестичленного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O и которое необязательно замещено группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси,

метокси группы.

4. Соединение по п. 3, в котором R^1 представляет собой циклопропильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси.

5. Соединение по любому из пунктов 1–4, в котором m и n имеют величину 0.

6. Соединение по любому из пунктов 1–5, в котором R^3 представляет собой 5–10–членный насыщенный цикл, необязательно содержащий один атом кислорода и который необязательно замещен одной группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и –OH.

7. Соединение по п. 6, в котором R^3 представляет собой группу, выбранную из циклопентильной и циклогексильной группы, необязательно замещенной группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и –OH.

8. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой группу, выбранную из метокси группы, циклопропильной группы, необязательно замещенный группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_4 алкокси, и шестичленного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O и которое необязательно замещено группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила, m и n имеют величину 0, и R^3 представляет собой группу, выбранную из циклопентильной и циклогексильной группы, необязательно замещенной одной группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и –OH.

9. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой группу, выбранную из шестичленного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O и которое необязательно замещено группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила, m и n имеют величину 0, и R^3 представляет собой группу, выбранную из циклопентильной и циклогексильной группы, необязательно замещенный одной группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_6 алкила и –OH.

10. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой циклопропильную группу, необязательно замещенную группу, выбранную из линейного или разветвленного C_1–C_3 алкила и линейного или разветвленного C_1–C_2 алкокси, m и n имеют величину ноль, и R^3 представляет собой циклогексильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1–C_3 алкила и –OH.

11. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение из:

N-циклогексил-2-циклопропил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклопентил-2-циклопропил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

2-циклопропил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

2-циклопропил-11-оксо-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

2-циклопропил-N-(3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

2-циклопропил-N-((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

2-циклопропил-N-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

2-циклопропил-N-(2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

2-циклопропил-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

2-циклопропил-N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-

b]хиназолин-6-карбоксамида

2-циклопропил-N-((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

2-циклопропил-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-2-циклопропил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

2-циклопропил-11-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

2-циклопропил-N-(4,4-дифторциклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклогексил-2-циклопропил-8-метил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-(4,4-дифторциклогексил)-2-фтор-8-метил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклопентил-2-гидрокси-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклогексил-2-гидрокси-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклогексил-2-метокси-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклогексил-11-оксо-2-(трифторметокси)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклогексил-2-метил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклогексил-11-оксо-2-(трифторметил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклогексил-2-фтор-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

2-бром-N-циклопентил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

2-бром-N-циклогексил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

2-бром-N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклогексил-11-оксо-2-фенил-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклогексил-2-(4-фторфенил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклогексил-11-оксо-2-(тиофен-2-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

2-циано-N-циклогексил-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклопентил-11-оксо-2-(пиридин-4-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклогексил-11-оксо-2-(пиридин-4-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-11-оксо-2-(пиридин-4-ил)-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклопентил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклогексил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида

N-циклогексил-2-морфолино-11-оксо-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-6-карбоксамида.

12. Применение соединения по любому из пунктов 1–11 в получении лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, которое можно облегчить ингибированием, по меньшей мере, одного фермента киназы, выбранной из группы, состоящей из ARK5, JAK3 и TYK2, где заболевание выбрано из аутоиммунных заболеваний, выбранных из псориаза, атопического дерматита, ревматоидного артрита, множественного склероза, гнездной алопеции, волчанки, воспалительных заболеваний кишечника, выбранных из язвенного колита и болезни Крона, рака, выбранного из рака крови, рака желудка, рака толстой кишки, колоректального рака, рака печени, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, и других солидных опухолей, и других заболеваний, выбранных из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), отторжения трансплантата, гематологического заболевания, увеита, сухости глаз и аллергического конъюнктивита.

13. Соединение формулы (I), как определено по любому из пунктов 1–11, для применения в лечении заболевания или патологического состояния, которое можно облегчить ингибированием, по меньшей мере, одного фермента киназы, выбранного из группы, состоящей из ARK5, JAK3 и TYK2, где заболевание выбрано из аутоиммунных заболеваний, выбранных из псориаза, атопического дерматита, ревматоидного артрита, множественного склероза, гнездной алопеции, волчанки, воспалительных заболеваний кишечника, выбранных из язвенного колита и болезни Крона, рака, выбранного из рака крови, рака желудка, рака толстой кишки, колоректального рака, рака печени, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, и других солидных опухолей, и других заболеваний, выбранных из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), отторжения трансплантата, гематологического заболевания, увеита, сухости глаз и аллергического конъюнктивита.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, как определено по любому из пунктов 1–11, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, дополнительно содержащая терапевтически эффективное количество терапевтического агента, выбранного из агента, пригодного для лечения аутоиммунных заболеваний, выбранных из псориаза, атопического дерматита, ревматоидного артрита, множественного склероза, гнездной алопеции, волчанки, воспалительных заболеваний кишечника, выбранных из язвенного

колита и болезни Крона, рака, выбранного из рака крови, рака желудка, рака толстой кишки, колоректального рака, рака печени, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, и других солидных опухолей, и других заболеваний, выбранных из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), отторжения трансплантата, гематологического заболевания, увеита, сухости глаз и аллергического конъюнктивита.

16. Комбинированный продукт, содержащий соединение по любому из пунктов 1–11 и, по меньшей мере, терапевтический агент, выбранный из агента, пригодного для лечения аутоиммунных заболеваний, выбранных из псориаза, атопического дерматита, ревматоидного артрита, множественного склероза, гнездной алопеции, волчанки, воспалительных заболеваний кишечника, выбранных из язвенного колита и болезни Крона, рака, выбранного из рака крови, рака желудка, рака толстой кишки, колоректального рака, рака печени, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, и других солидных опухолей, и других заболеваний, выбранных из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), отторжения трансплантата, гематологического заболевания, увеита, сухости глаз и аллергического конъюнктивита.